

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *MTHFR* С677Т НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ НАРКОТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Е. А. Астафьева*, Т. А. Толочко *, А. А. Тимофеева**

*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия

**Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия

Аннотация

Распространенность зависимости от опиоидов среди трудоспособного населения представляет важную медико-социальную проблему. В метаболизме наркотических средств ключевую роль играет метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*). Снижение активности фермента при полиморфных вариантах кодирующего его гена, ассоциировано со снижением иммунитета больных опиоидной наркоманией.

Ключевые слова: Опиоиды, апоптоз, атипичная форма лимфоцита, *MTHFR*.

В организме, находящемся в состоянии наркотической интоксикации, нормальные обменные процессы резко нарушены. Постоянно поддерживаемая наркоманом высокая концентрация наркотика в крови извращает синтез и секрецию гормонов, вызывает угнетение дыхательного центра и сопровождается гипоксией, что весьма отрицательно сказывается на процессах метаболизма. Чувствительность к наркотическим средствам во многом определяется полиморфизмом белковых систем, в том числе и ферментов фолатного цикла. Одним из факторов нарушений функционирования систем организма является накопление гомоцистеина – биохимического маркера риска развития многих заболеваний. Биосинтез гомоцистеина из метионина в гепатоцитах возможен в процессах транссульфирования, реметилизации [1]. Ключевым ферментом в каскаде превращений фолиевой кислоты является метилентетрафолатредуктаза, кодируемая геном *MTHFR*. Одним из клинически значимых полиморфизмов гена *MTHFR*, оказывающим влияние на активность фермента, является замена цитозина на тимин в положении 677, что приводит к замене аланина на валин в положении 222 и снижению активности фермента, особенно у гомозигот по минорному аллелю [2]. Полиморфные варианты, приводящие к нарушению функциональности ферментов фолатного цикла, способствуют развитию гипергомоцистеинемии, которая усугубляет тяжесть состояния при наркотической интоксикации, оказывая негативное воздействие на клетки иммунной системы [3, 4].

Цель работы: изучение влияния полиморфизма гена *MTHFR* С677Т на морфофункциональное состояние лимфоцитов периферической крови наркозависимых.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК и мазки периферической крови 58 пациентов с опиоидной зависимостью в возрасте от 19 до 34 лет, средний возраст – $30,18 \pm 0,42$ лет. Образцы ДНК выделены с использованием метода фенол-хлороформной экстракции из цельной крови с ЭДТА. Изучение полиморфизма гена *MTHFR* С677Т проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов «Синтол». Для всех пациентов были проведены подсчеты лимфоцитограмм в мазках периферической крови со стандартным окрашиванием по Романовскому-Гимзе. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы «Statistica10.0».

Результаты ПЦР позволили установить следующие частоты распределения полиморфизма гена *MTHFR* у наркозависимых: СС – 49,3%, СТ – 36,8%, ТТ – 13,9%. Частоты аллелей составили: $p=0,677$, $q=0,323$, характеристики распределения соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, критерий $\chi^2=3,61$. Проведенные исследования позволили установить ряд статистически достоверных отличий ($p<0,05$) по частоте выявления

цитотоксических эффектов в лимфоцитах периферической крови наркозависимых при различных полиморфных вариантах гена *MTHFR*. Частота выявления морфофункциональных изменений в лимфоцитах периферической крови у наркозависимых с генотипом СТ статистически достоверно выше по сравнению с гомозиготами по мажорному аллелю. Известно, что цитотоксический эффект гомоцистеина напрямую проявляется запуском процессов апоптоза, например, в центральной нервной системе [5]. По-видимому, подобный эффект наблюдается и в клетках иммунного ответа – лимфоцитах. Так, при сравнительной характеристике мажорных гомозигот СС и гетерозигот СТ гена *MTHFR* (С677Т) выявлено достоверное ($p < 0,05$) превышение частоты апоптоза больших лимфоцитов (лимфоциты активного иммунного ответа) почти в четыре раза (0,317 % и 1,27 % соответственно). Частоты морфофункциональных нарушений в лимфоцитах, предшествующих апоптозу, таких как изменения формы клетки и ее ядра, появление зернистости в цитоплазме также статистически достоверно выше при наличии в генотипе минорного аллеля Т (табл.1).

Таблица 1

Дегенеративные изменения в лимфоцитах периферической крови наркозависимых при полиморфизме гена *MTHFR* ($p < 0,05$)

Изменения в лимфоцитах, %	Генотип СС	Генотип СТ
Средние лимфоциты с зернистостью цитоплазмы	0,045	0,60
Средние лимфоциты с атипичной формой клетки	0,27	1,30
Большие лимфоциты. Апоптоз	0,317	1,27
Большие лимфоциты с атипичной формой клетки и ядра	0,181	0,80

На примере наркозависимых показано, что более существенные изменения клеток иммунной системы при интоксикации зависит от присутствия в генотипе полиморфных вариантов *MTHFR*.

Список литературы

1. Наумов, А.В. Три пути реметилизации гомоцистеина / А.В. Наумов, И.В. Данильчик, Ю.В. Сарана // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2016. 2(54), 2016. С.27-32.
2. Панкова, Е.Е. Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* как фактор риска врожденной патологии у потомства / Е.Е. Панкова, Л.В. Зинченко, С.А. Матулевич // Кубанский научный медицинский вестник, 2009. №6. С.144-147.
3. Kim, J. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance / J. Kim, H. Kim, H. Roh, Y. Kwon // Arch Pharm Res, 2018. №41(4). pp. 372-383. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
4. Zhao, T. Folic Acid Attenuates Glial Activation in Neonatal Mice and Improves Adult Mood Disorders Through Epigenetic Regulation / T. Zhao, D. Wu, J. Du, G. Liu, G. Ji, Z. Wang, F. Peng, L. Man, W. Zhou, A. Hao // Front Pharmacol, 2022. №7. pp.13:818423. doi: 10.3389/fphar.2022.
5. Ganguly, P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / P. Ganguly, S.F. Alam // Nutr J, 2015. №10. pp.14:6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6.

THE EFFECT OF POLYMORPHISM OF THE MTHFR C677T GENE ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF LYMPHOCYTES DURING DRUG INTOXICATION

E. A. Astaf'eva*, T. A. Tolochko*, A. A. Timofeeva**

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

Abstract

The prevalence of opioid dependence among the able-bodied population is an important medical and social problem. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) plays a key role in the metabolism of narcotic drugs. A decrease in the enzyme activity in polymorphic variants of the gene encoding it is associated with a decrease in the immunity of opioid addiction patients.

Keywords: Opioids, apoptosis, lymphocyte atypical form, MTHFR.

References

1. Naumov, A.V. Three ways of remethylation of homocysteine / A.V. Naumov, I.V. Danilchik, Yu.V. Sarana // Journal of Grodno State Medical University, 2016. 2(54), 2016. P. 27-32.
2. Pankova, E.E. Polymorphism C677T of the MTGFR gene as a risk factor for congenital pathology in descendants / E.E. Pankova, L.V. Zinchenko, S.A. Matulevich // Kuban Scientific Medical Bulletin 2009,. No.6. pp. 144-147.
3. Kim, J. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance / J. Kim, H. Kim, H. Ro, Y. Kwon // Arch Pharm Res, 2018. No.41(4). pp. 372-383. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4 .
4. Zhao, T. Folic Acid Weakens Glia Activation in Newborn Mice and Improves Mood Disorders in Adults Through Epigenetic regulation / T. Zhao, D. Wu, J. Du, G. Liu, G. Ji, Z. Wang, F. Peng, L. Man, W. Zhou, A. Hao // Front Pharmacol, 2022. No.7. pp.13:818423. doi:10.3389/fphar.2022.
5. Ganguli, P. The role of homocysteine in the development of cardiovascular diseases / P. Ganguli, S.F. Alam // Nutr J, 2015. No.10. pp.14:6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6.